



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Lower limb muscle mass is associated with insulin resistance more than lower limb muscle strength in non-diabetic older adults (非糖尿病高齢者の下肢筋肉量は下肢筋力よりもインスリン抵抗性に関連する)
Author(s) 著 者	世古, 俊明
Degree number 学位記番号	甲第 3091 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2020-03-31
Original Article 原著論文	Geriatrics & Gerontology International
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 3091 号	氏 名	世古 俊明
<p>(論文題名)</p> <p>非糖尿病高齢者の下肢筋量は下肢筋力よりもインスリン抵抗性に関連する</p> <p>(はじめに)</p> <p>インスリン抵抗性(以下、IR)は糖尿病のみならず高血圧や脂質異常症、さらには動脈硬化性疾患の発症と進展に大きく関わる。内臓脂肪の蓄積を基盤として IR を惹起する状態は、IR 症候群またはメタボリックシンドロームと命名されている。本邦では、動脈硬化性疾患の予防のために、メタボリックシンドロームに着目した特定健診や特定保健指導が行われている。しかし高齢者では壮年者と異なり、肥満を有さない IR の高い者が多く存在することが報告されている。近年、加齢性の筋肉減少症であるサルコペニアと IR の関連が着目されている。骨格筋はインスリンの標的臓器のため、サルコペニアを呈する者では IR が増大していると考えられる。サルコペニアの定義には「筋量減少」と「筋力低下」の両方が含まれているが、IR との関連において、筋量と筋力の違いについては知られていない。また骨格筋のなかでも下肢筋は上肢筋に比べて身体構成割合が大きく、加齢による衰退が顕著なため、高齢者の下肢筋は上肢筋よりも IR と強く関連することが推測される。</p> <p>高齢者の IR に対する鋭敏なサルコペニアの関連因子が明らかとなれば、IR 進展のハイリスク者の選定や予防戦略に繋げることが期待できる。そこで本研究では非糖尿病高齢者の下肢筋量、および下肢筋力に着目し、IR との関連を調査した。</p> <p>(研究方法)</p> <p>対象</p> <p>対象は北海道壮瞥町の住民で 2017 年に特定健診を受診した 65 歳以上の高齢者 272 名(平均 74.9 歳、男性 116 名、女性 156 名)とした。除外基準は 2 型糖尿病患者(空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl、HbA1c $\geq 6.5\%$、糖尿病治療中)または骨格筋指数(筋量、筋力、歩行速度)のデータが欠損している者とした。</p> <p>測定項目</p> <p>骨格筋指数の評価には筋量、筋力、歩行速度を用いた。筋量は、生体電気インピーダンス法(InBody 470; InBody Japan 社製)を用いて下肢筋量、上肢筋量、体幹筋量(kg)を測定した。さらに、下肢と上肢の筋量の合計である四肢筋量も求め、各々の筋量を体重で補正して体重比(%)を算出した。筋力は、握力と下肢の膝伸展筋力をスメドレー</p>			

式握力計 (Grip D; 竹井機器工業社製) と徒手筋力計 (mobie MT-100; 酒井医療社製) を用いて測定した。各筋力も体重で補正して体重比 (%) を算出した。また筋機能評価として至適歩行速度 (m/秒) を 4m 歩行テストによって測定した。

血清データは、空腹時血糖、空腹時インスリン、HbA1c、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、総コレステロール、hsCRP、アルブミンの値を測定した。

IR の指標には HOMA-IR を用い、空腹時血糖 (mg/dL) \times 空腹時インスリン (μ U/mL) / 405 にて算出した。講座既報により、HOMA-IR が 1.73 以上の場合を IR ありと定義し、IR グループ (HOMA-IR \geq 1.73) と非 IR グループ (HOMA-IR $<$ 1.73) に分類した。

対象の基本属性については、年齢、性別、身長、体重、肥満度指数の BMI、喫煙習慣、および糖尿病の治療歴を調査した。

統計解析

男女間、および IR と非 IR グループ間における各変数の比較は、対応のない t 検定、マン・ホイットニーの U 検定、およびカイ二乗検定にて検討した。骨格筋指数と IR の関連は、正規分布していない変数を対数変換した後、独立変数を筋量 (上肢筋量、下肢筋量、体幹筋量、四肢筋量)、筋力 (握力、膝伸展筋力)、歩行速度、従属変数を Log HOMA-IR とした重回帰分析によって、男女ごとに検討した。その際、IR とサルコペニアの発症に関連する年齢、BMI、hsCRP、喫煙習慣を交絡因子として投入し、調整を行った。また筋量、筋力、歩行速度のオッズ比 (OR) は、IR の有無 (IR グループと非 IR グループ) を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析によって検討した。モデル 1 では年齢による調整を、モデル 2 では年齢、BMI、hsCRP、喫煙習慣による調整を行った。

(結果)

1. 各変数を男女間で比較した結果

身長、体重、下肢筋量、上肢筋量、四肢筋量、体幹筋量、握力、膝伸展筋力、空腹時血糖、hsCRP、喫煙習慣は、男性が女性よりも有意に高かった。総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールは、女性が男性よりも有意に高かった。

2. 各変数を IR グループと非 IR グループ間で比較した結果

男性では身長、体重、BMI、握力、膝伸展筋力、歩行速度、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR、中性脂肪、アルブミンは、IR グループが非 IR グループよりも有意に高かった。年齢、下肢筋量、上肢筋量、四肢筋量、体幹筋量、HDL-コレステロールは、非 IR グループが IR グループよりも有意に高かった。

女性では体重、BMI、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR、中性脂肪は、IR グループが非 IR グループよりも有意に高かった。下肢筋量、上肢筋量、四肢筋量、体幹筋量、握力、膝伸展筋力、HDL-コレステロールは、非 IR グループが IR グループよりも有意に高かった。

3. HOMA-IR を従属変数とした重回帰分析の結果

男性では、下肢筋量（標準偏回帰係数 = -0.191、 $p = 0.012$ ）、および四肢筋量（標準偏回帰係数 = -0.201、 $p < 0.001$ ）が有意な変数として選択された。女性では、すべての筋量、筋力、歩行速度が HOMA-IR の有意な変数ではなかったが、下肢筋量と四肢筋量の標準偏回帰係数は他の変数よりも高く（標準偏回帰係数 = -0.158、-0.170）、男性と同様の傾向であった。

4. IR の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果

男性では、モデル 1（年齢で調整）で下肢筋量、上肢筋量、四肢筋量、体幹筋量が有意な変数であり、それぞれ OR は 0.70、0.26、0.71、0.68 であった。モデル 2（年齢、BMI、hsCRP、喫煙で調整）では下肢筋量と四肢筋量が有意な変数であり、OR は 0.72、0.75 であった。女性では、モデル 1 で下肢筋量、上肢筋量、四肢筋量、体幹筋量、握力、膝伸展筋力、歩行速度が有意な変数であり、それぞれの OR は 0.61、0.14、0.64、0.76、0.92、0.98、0.08 であった。モデル 2 では下肢筋量と四肢筋量が有意な変数であり、OR は 0.69、0.72 であった。

（考察）

我々は本研究によって、男女の高齢者の下肢筋量は肥満と独立して IR の有意な関連因子になることを明らかにした。しかしながら、筋力（握力、膝伸展筋力）、および歩行速度は IR の有意な関連因子ではなかった。骨格筋はインスリンの標的組織であり、生体最大の糖代謝に寄与する組織である。そのため筋量の減少はインスリンを媒介とした糖の取り込み量に直接関係し、IR に影響を及ぼしたものと考えられる。一方で IR はタンパク質合成の異常を招くため、IR が筋量減少を惹起させる可能性もある。つまり本結果は、筋量減少と IR の相互関係を示唆したものである。したがって、高齢者における筋量減少と IR の因果関係を明らかにするためには今後、縦断研究によって検証する必要がある。

筋量を部位別に検討すると下肢筋量は、上肢筋量と体幹筋量よりも IR に関連していた。対象者における筋量の身体構成割合を確認すると、下肢筋量は男女ともに約 35% であったのに対して上肢筋量は男性で約 10%、女性で約 5% 程度であった。また体幹筋量は 50% であったが内臓の平滑筋が含まれる。骨格筋の活動による血流の増加とグルコース輸送体（GLUT4）の活性化は、糖の取り込みに寄与する。したがって筋量の構成割合の大きい下肢筋量が IR に強く関連したものと考えられる。また、加齢による身体活動量の低下は下肢筋量の減少に影響することからも、下肢筋量は IR を早期から反映する可能性がある。

一方で本結果とは対照的に、Barzilay らは、下肢の大腿四頭筋の筋量は IR に関連しないことを報告している。この矛盾は、本研究とのいくつかの相違に起因する可能性がある。両研究の対象者は非糖尿病患者であったが、年齢（70 歳以上 vs 65 歳以上）と民族性（白人と黒人 vs アジア人）の選択基準は異なっていた。また本研究では、Lim らが四肢

筋量とメタボリックシンドロームの関連を示した研究を参考に筋量を体重で補正したが、Barzilay らの研究では補正が行われていなかった。さらに本研究では下肢全体の筋量を測定していたが、Barzilay らの研究では大腿四頭筋に限局されていたことが挙げられ、先行研究は本結果を否定できるものとはならない。

最後に今回、筋力低下と IR に関連を認めなかった原因について考察する。一般に筋量減少は直接的に筋力低下に関与するが、高齢者ではその影響は 10% 未満とされている。したがって、筋力は糖代謝量に直接関係する筋量に比べて IR との関連が低かったものと考えられる。ただし、対象の集団は農村地域に在住しているため身体活動量が保たれている者が多いと考えられ、サルコペニアやフレイルを呈する集団とは結果が異なる可能性がある。さらに本研究は横断研究であり、筋力の変動が IR に影響を及ぼす可能性は否定できない。

(研究の限界)

第一に本研究は横断研究のため、下肢筋量と IR の因果関係を特定することはできず、IR とサルコペニアが相互に因果的な役割を果たす可能性がある。第二に、本研究の症例数は十分とは言えず（男性 116 人、女性 156 人）、多変量解析におけるモデルの適合を考慮すると交絡因子による調整は最低限のものであった。そのため今後は症例数を追加して検討していく必要がある。最後に、本研究は特定健診の受診者を対象としているため、セルフセレクトションバイアスの影響を否定できない。そのため、比較的健康状態が保たれている対象での解析であり、結果を過小評価している可能性がある。

(結論)

糖尿病罹患のない男女高齢者の下肢筋量は、肥満とは独立して IR に関連することが明らかとなった。本知見は個々の体格に応じた IR 進展のハイリスク者の選定や下肢筋量を維持することによる予防戦略に繋がることが期待できる。今後は高齢者の下肢筋量が IR 進展の鋭敏な早期予測因子となるかを縦断研究により明らかとすることが必要である。

論文審査の要旨及び担当者

(令和 2 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 3091 号	氏 名	世古 俊明
論文審査 担 当 者	主査 教授 大西 浩文	副査	教授 小林 宣道
	副査 教授 小林 宣道	委員	教授 樋之津 史郎

論文題名	Lower limb muscle mass is associated with insulin resistance more than lower limb muscle strength in non-diabetic older adults (非糖尿病高齢者の下肢筋量は下肢筋力よりもインスリン抵抗性に関連する)
結果の要旨 <p>本研究では、壮瞥町コホート集団の非糖尿病高齢者男女 272 名を対象としてインスリン抵抗性（以下、IR）に関連するサルコペニア要因を下肢の筋量と筋力に着目して検討した。</p> <p>サルコペニア関連指標として筋量、筋力、歩行速度を用い、IR の指標には HOMA-IR を用いた。HOMA-IR が 1.73 以上の場合を IR ありと定義し、IR の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。</p> <p>下肢筋量は、肥満指数の BMI 等の交絡因子で調整した場合でも、男女とも IR と有意に関連した。一方で上肢筋量や握力、膝伸展筋力と IR とは有意な関連を認めなかった。</p> <p>本研究の成果は、地域一般住民高齢者に対して下肢筋量の維持が糖尿病や動脈硬化性疾患の前段階である IR 進展の予防に繋がるという新たな知見であり、博士の学位授与に値すると審査員全員より評価された。</p>	